

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1942

THÈSE

N° 277

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplômé d'Université

PAR

Alexandre PARRA

né à Bogota Colombie, le 27 Février 1910

présentée et soutenue le 1942, à 14 heures

- 9 JUIL 1942

Considérations
sur les
Complications Hématologiques
de la Sulfamidothérapie

Président : M. TANON

T. E. P. A. C.
9, rue de Mézières
PARIS — VI^e
— 1942 —

**Considérations
sur les Complications Hématologiques
de la Sulfamidothérapie**

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1942
—

THÈSE

N° —

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplômé d'Université

PAR

Alexandre PARRA

né à Bogota Colombie, le 27 Février 1910

présentée et soutenue le 1942, à 14 heures

Considérations

sur les

Complications Hématologiques

de la Sulfamidothérapie

Président : M. TANON

T. E. P. A. C.

9, rue de Mézières

PARIS — VI^e

— 1942 —

LE DOYEN : M. BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GASTINEL.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	QUENU.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	AUBERTIN.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	DUVOIR.
Pathologie expérimentale et comparée	LEVY-VALENSI.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Henri BENARD.
	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	N...
	HARVIER
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	MONDOR
	GOSSET.
	CADENAT
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	PORTES.
	LEVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LEVEUF
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCC
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ...	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N....
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	DOGNON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
	JAYLE



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
BESANCON (J.).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LANTUEJOUL .	Obstétrique.
BROUET	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BULLIARD	Histologie.	LELONG	Pathologie médicale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CORDIER	Anatomie.	LENEGRE	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.	M ^{lle} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MARCHAL	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOLLARET ...	Pathologie médicale.
DESGREZ (H.).	Physique.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	PETIT-DUTAILLIS ...	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	RENARD	Ophthalmologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	RICHET	Physiologie.
FUNCK-BRENTANO...	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SOULIE	Pathologie médicale.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS	Anatomie	SUREAU	Obstétrique.
	pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
CHAILLEY-BERT ...	Physiologie.	LE LORIER ...	Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE ...	Parasitologie.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL ..	Obstétrique.
HUGUENIN.....	Anatomie pathologie.		

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES	
LAROCHE (G.)..		MOULONGUET.	
LIAN		MOURE	
MOREAU		FEY	
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	} Education physique. Radiologie clinique. Stomatologie.
LEDOUX-LEBARD	
DECHARME	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

**Professeur d'Hygiène et de Médecine Préventive
à la Faculté de Médecine de Paris
Professeur à l'Institut de Médecine Coloniale
et à l'Institut Supérieur d'Hygiène
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur**

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

*Qu'il veuille trouver ici l'expression de
notre respectueuse gratitude.*

A MA FEMME

A MES PARENTS

*A qui je dois tout, faible témoignage
de ma profonde tendresse et de ma filiale
reconnaissance.*

AUX MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL HORVENO

MONSIEUR RENE DIGO

MONSIEUR JOSEPH COROLLER

A MONSIEUR LE DOCTEUR JOSEPH BOUQUIER

Ancien assistant de l'Hôpital Maritime de Berck
Lauréat de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre de Léopold
Chirurgien-Chef de l'Hôpital Maritime de Pen-Bron

(In Memoriam).

*Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse,
et dont la belle et noble figure restera
gravée dans mon souvenir.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE NANTES

MONSIEUR LE DOCTEUR YVES BUREAU

Professeur de Dermatologie

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBERT BUREAU

Professeur de Chirurgie Générale et d'Orthopédie

MONSIEUR LE DOCTEUR LEROUX

Professeur d'Obstétrique

MONSIEUR LE DOCTEUR THIBAUT

(In Memoriam).

MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL PERRIN

Professeur de Médecine Générale

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARBONNEL

MONSIEUR LE DOCTEUR POMMIER

MONSIEUR LE DOCTEUR CORMAN

MONSIEUR LE DOCTEUR COLAS

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE PARIS

I. — INTRODUCTION

Les sulfamides, dont l'introduction dans l'arsenal chimiothérapique ne remonte guère à plus de six ans, ont rapidement occupé une place considérable dans le traitement de la plupart des affections microbiennes. D'un emploi aujourd'hui généralisé, les sulfamides, du fait de leur extrême activité, ne sont pas dépourvus d'une certaine toxicité. Aussi les débuts de la sulfamidothérapie correspondent-ils à une période empirique au cours de laquelle on a pu voir se multiplier les accidents, plus ou moins graves, avant que la posologie et les indications n'en aient été précisées.

On aurait pu craindre qu'à une phase d'engouement peut-être excessif, au cours de laquelle les sulfamides ont été considérés comme une véritable panacée universelle, ne succédât une ère de défiance, voire d'oubli : fort heureusement, leur pouvoir bactéricide reconnu « miraculeux », une meilleure connaissance de leur utilisation, ont préservé ces produits de ces deux extrêmes, aussi dangereux l'un que l'autre.

Si nous revenons aujourd'hui sur la question des accidents de cette thérapeutique, question qui était certainement plus d'actualité il y a deux ou trois ans, c'est que malgré toute l'expérience acquise, on signale encore de temps à autre un cas malheureux,

qu'une meilleure connaissance des complications possibles aurait peut-être permis d'éviter. Sans nous exagérer la portée de notre modeste travail, nous espérons cependant faire œuvre utile en donnant un aperçu d'une des formes particulières de ces accidents : les complications hématologiques.

Cette question nous a attiré pour plusieurs raisons : d'abord, parce que les complications hématologiques sulfamidothérapeutiques sont de loin les plus fréquentes parmi les diverses formes, cutanées, nerveuses, urinaires, que peuvent revêtir ces accidents ; ensuite, parce qu'elles nous paraissent devoir spécialement retenir l'attention du fait de la variété des perturbations sanguines qu'elles déterminent, sous l'image de tableaux cliniques très différents et de gravité extrêmement variable, depuis la simple cyanose généralement fugace jusqu'à l'agranulocytose et l'anémie hémolytique mortelles ;

enfin et surtout parce qu'elles donnent lieu à des discussions pathogéniques intéressantes. Le mécanisme de ces accidents paraît en effet très complexe, et demeure encore obscur sur bien des points. La toxicité des préparations, la posologie, sont loin de paraître seules en cause. La sensibilité particulière de certains malades, leurs réactions excessives, ou imprévues, se rattachent à la vaste question des intolérances médicamenteuses, et soulèvent les problèmes de l'idiosyncrasie et de l'anaphylaxie.

Les limites que nous nous sommes fixées pour notre travail ne nous permettent certes pas de traiter à fond une question aussi étendue. Nous nous bornerons donc à l'envisager uniquement sous son aspect pratique.

*
* *

Nous avons adopté le plan de travail suivant :

Après un bref rappel historique de la sulfamidothérapie en général, nous passerons en revue les travaux publiés sur la question de ses complications hématologiques. A la lumière des cas publiés, nous en décrirons les formes cliniques, leurs conditions d'apparition, leur mode pathogénique, enfin les mesures préventives et curatives qu'elles réclament.

Loin de nuire à la thérapeutique sulfamidée, qui s'avère chaque jour plus efficiente, nous pensons que l'étude de ses échecs possibles ne fera qu'accroître encore le champ déjà vaste de ses applications.

II. — HISTORIQUE

Les colorants azoïques étaient l'objet d'études et de recherches depuis plus de 20 ans, puisque dès 1904 Gelmo avait présenté le p-aminophénylsulfamide, lorsque Mietsch et Klarer, en 1932, préparèrent les premiers le chlorhydrate de sulfamidochrysoïdine, connu actuellement sous le nom de prontosil ou de rubiazol.

Mais ce n'est vraiment qu'à partir de 1935, avec les travaux expérimentaux de Domagk, que les matières colorantes azoïques du groupe des sulfamides furent considérées comme des bactéricides susceptibles de prendre place dans la thérapeutique humaine. C'est encore en 1935 que M. et Mme Trefouel et M. Bovet, collaborateurs de M. Fourneau, M. Nitti, collaborateur de Sambini, firent connaître le résultat de leurs recherches sur l'activité antistreptococcique du prontosil. La découverte capitale de ces auteurs fut la localisation, dans la molécule, de la partie active. On avait jusqu'alors attribué un rôle essentiel à la fonction azoïque. Ces auteurs démontrèrent que seule une fraction moléculaire, le p-aminophénylsulfamide, était active, et communiquait à la molécule entière ses propriétés thérapeutiques.

Expérimentée sous le nom de 1162 F, la préparation se montra beaucoup plus active que le prontosil vis-à-vis du streptocoque. Sa rapidité de diffusion dans l'organisme, sa pénétration dans le

liquide céphalo-rachidien, devait bientôt la désigner comme le médicament de choix dans le traitement des méningites non tuberculeuses.

C'est qu'en effet le 1162 F, et avec lui les autres préparations sulfamidiques primitivement considérées comme antistreptococciques spécifiques, furent rapidement reconnus comme possédant un pouvoir bactéricide étendu à de nombreuses autres souches microbiennes : staphylocoque, pneumocoque, méningocoque, colibacille, enfin gonocoque.

Les diverses préparations commerciales sulfamidées dont nous disposons aujourd'hui ont été obtenues par diverses modifications de la molécule initiale. Nous en décrirons les deux groupes actuellement utilisés.

1° *Les dérivés de la fonction aminée*, qui comprennent les préparations principales suivantes :

le para-amino-benzène-sulfamide, ou 1162 F, dont les appellations commerciales sont le septoplax, le néococcyll, la lysococcine. C'est une poudre blanche, soluble dans l'eau à 0,85 % à 18°, utilisée par voie buccale sous forme de comprimés à 0 gr 50 ;

le para-amino-benzène-sulfamidopyridine, ou 693 M. B., appelé dagénan, quatre fois moins toxique que le 1162 F, et qui possède une intense action antipneumococcique et antigonococcique ;

le para-amino-benzène-acétyl-sulfamide, appelé albuclid, deux fois moins toxique que le 1162 F, présente un remarquable pouvoir antigonococcique ;

le para-amino-phényl-sulfonyl-amino-phényl-diméthylsulfamide, ou D. B. 90, est préparé sous le nom d'uliron.

2° *Les sulfones*, assez différents de la catégorie précédente, puisqu'ils ne contiennent pas le groupe $\text{SO}^2 \text{NH}^2$. Les préparations sulfonées les plus courantes sont :

le di-para-amino-phényl-sulfone, ou 1358 F, très toxique ;

le di-para-acétyl-amino-phényl-sulfone, ou 1399 F, appelé rodilone, est peu toxique, mais très actif même à faible dose. C'est un antistreptococcique remarquable ;

le di-para-phényl-abino-formyl-sulfone, ou 1423 F, a une activité et une toxicité supérieures à celles du 1399 F.

*
* *

Depuis 1937, date à laquelle remontent les premières observations de complications hématologiques post-sulfamidiques, les travaux se sont accumulés. Nous noterons avec un certain intérêt que si en 1937 ont paru à notre connaissance 13 articles sur cette question, l'année suivante en a apporté 29, l'année 1939, 24, l'année 1940, 10, et l'année 1941, 4 seulement, avec un total général de 199 observations. Comme il paraît plausible de croire que l'intérêt suscité par ce problème n'a pu être épuisé en deux ans, ne peut-on pas en déduire une décroissance indubitable du nombre des accidents, d'autant plus sensible que le chiffre des cas traités a certainement dû centupler en ces quelques années ? Nous n'oublions certes pas qu'une partie de la littérature anglo-saxonne de 1940 et sa totalité de 1941 nous échappent complètement. Et l'Amérique est précisément de loin le plus gros consommateur de sulfamides du monde entier (20 à 30 tonnes par mois). Quoi qu'il en

soit, il nous paraît vraisemblable d'admettre qu'en sulfamidothérapie les accidents en général, les complications hématologiques en particulier, sont en diminution marquée.

La première observation de sulfhémoglobinémie publiée est à notre connaissance celle de l'Anglais Frost, la complication étant apparue au cours d'un traitement antistreptococcique. Dans la même année, les Anglais Archer, Discombe et Paton, signalaient trois autres cas analogues : les Américains Kohn, Harvey et Janeway, l'Anglais Jennings, rapportent 5 cas d'anémie hémolytique. Touraine, Durel et Baudoin observent l'apparition d'agranulocytose au cours d'un traitement sulfamidique antigonococcique ; cette même complication donne lieu à une évolution mortelle chez le malade de Young, traité pour rhumatisme articulaire aigu, et chez le malade de Borst ; Jennings et Southwell-Sander décrivent, toujours cette même année 1937, trois cas d'anémie post-sulfamidique, tandis que le patient de Minville et Archinard présente une leucocytose importante. Les phénomènes toxiques prennent chez le malade de Geiger la forme de dyspnée et de coma acidotique, complication qu'Armand-Delille signale également chez un enfant traité avec succès pour une méningite cérébro-spinale.

Dès 1938 apparaissent non plus seulement des observations isolées, mais des revues générales rassemblant des statistiques, et des recherches expérimentales tendant à expliquer les phénomènes cliniques observés. C'est ainsi que Doukan étudie les résultats et les complications de 55 cas personnels traités par les dérivés organo-soufrés, dont Martin et Delaunay décrivent à leur tour les incidents et accidents.

Des recherches expérimentales paraissent sous la signature du Belge Wolff, qui étudie l'action du sulfamide in vitro et in vivo, question à laquelle Barbellion consacre un important article, et son élève Nicolaidis sa thèse. Lockwood et ses collaborateurs cherchent à pénétrer le mécanisme d'action des sulfamides, Fernet, King, à expliquer la pathogénie de la cyanose sulfamidique.

Parmi les accidents toxiques signalés cette même année 1938, citons le cas de leucocytose décrit par Bigler, les deux observations de cyanose de Soulié et Moret, et de Ottenberg et Fox, les deux comas acidotiques de Hagemann et Blake et de Gunther, ce dernier à évolution fatale, les sept observations d'anémie hémolytique, dont trois mortelles, rapportées par Janet et par les Américains W. B. Wood jr, H. Wood, Rosenblum, Ginsberg et Brams, Greenthal — (dans ce dernier cas concernant un malade atteint de streptococcémie, le sulfamide avait été administré *après* le début de l'anémie ; il s'agit donc ici d'une contre-indication).

Touraine et Bour, toujours en 1938, dans un beau travail sur l'étiologie en général des agranulocytoses, traitent également l'origine médicamenteuse de ces hémopathies. Des sept cas d'agranulocytose signalés par Alpert et Forbes, Gleave, Coxon et Forbes, Johnston, Schwartz et ses collaborateurs, Culbreath, Berg, les trois derniers sont mortels.

Cette même complication se retrouve quinze fois dans la littérature de 1939, avec huit cas de léthalité. Dans l'observation de l'Anglais Gayus et ses collaborateurs, il s'agissait d'une femme atteinte de septicémie puerpérale à streptocoque hémolytique. Le malade de Janbon et collaborateurs était traité pour urétrite blen-

norragique, celui de Sailer pour endocardite infectieuse subaiguë. Tzanck oppose à l'évolution mortelle de l'agranulocytose qu'il a observée la modération des doses de 693 administrées ; les cas mortels de Pearson, de Shecket et Price, de Corr, ne s'expliquent par aucune erreur thérapeutique ; ceux de Cutler, Dolgopol, Mendes de Léon, Myrhe, Shullenberger, Rosenthal (ce dernier cas concernant un enfant) ont eu une évolution favorable.

Deux observations de sulfhémoglobinémie et méthémoglobinémie sont décrites par Bensley et Wilen d'une part, par Petsch d'autre part. Antopol et ses collaborateurs rapportent deux intéressantes observations d'anémie hémolytique survenue au cours d'un traitement intensif, et accompagnée d'auto-agglutination. L'existence de ce phénomène, qui à notre connaissance n'a pas été signalé par d'autres auteurs au cours de l'anémie post-sulfamidique, présente un gros intérêt, puisqu'il peut être la cause d'erreurs de détermination du groupe sanguin. Ici, des transfusions purent être faites sans réaction, et la maladie évolua rapidement vers la guérison dans les deux cas. Le malade de Koletsky succomba à une anémie hémolytique ; la tentative thérapeutique de Benard et ses collaborateurs chez un malade atteint de septicémie pneumococcique mortelle n'évita pas l'issue fatale, et détermina une déglobulisation massive.

Germain, Gautron et Morand font toujours en 1939, à la Société Médicale des Hôpitaux, une communication sur la cyanose sulfamidothérapique, dont Campbell et Morgan, Bigler et Werner, rapportent des cas personnels. La pathogénie de cette complication est le thème d'une étude de Dubost et Durel tandis que les

Américains Bigler et Haralambie d'une part, Garvin d'autre part, font paraître des études d'ensemble sur la question.

Yvonneau en 1940 consacre sa thèse au mécanisme d'action des organo-soufrés, J. Duchatel aux accidents de la sulfamidothérapie. Bingold, Schreus et Gahlen étudient le problème de la sulfhémoglobinémie, Watson, Spink et Evarts, l'action de la sulfamilamide et de la sulfapyridine sur le métabolisme de l'hémoglobine, Fox l'oxydation du sulfamide au cours du traitement, Machella enfin l'action des sulfamides sur la numération globulaire du rat blanc. Nous relevons encore les deux cas d'anémie, dont un mortel, publiés par Ravid et Chesner, et par Doring, le cas d'agranulocytose décrit par Pringle et ses collaborateurs, les deux observations de cyanose de Doughty et de Schwarz et Kallner.

Les seuls accidents post-sulfamidiques d'origine hématoLOGIQUE signalés à notre connaissance en 1941 sont les observations d'agranulocytose de Janbon et ses collaborateurs, et du Hollandais Lindeboom. Fiessinger a dernièrement publié un travail sur l'aleucie hémorragique des sulfamidés ; Havemann propose une méthode de dosage de la sulfhémoglobine dans le sang par le colorimètre à lumière électrique.

*
* *

L'analyse plus détaillée de cette abondante littérature va nous permettre d'établir avec quelle fréquence et sous quelle forme clinique apparaissent les accidents hématologiques au cours du traitement sulfamidique.

III. — ETUDE CLINIQUE DES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

Les diverses complications hématologiques survenues au cours du traitement sulfamidique sont de fréquence et de gravité variables. Cependant de nombreux auteurs s'accordent à penser que des perturbations sanguines plus ou moins profondes se produisent *chez tous les sujets* recevant des sulfamides. Cette supposition est rendue vraisemblable du fait que, pour obtenir un effet thérapeutique, il est nécessaire d'atteindre un certain taux de concentration des sulfamides dans le sang. L'introduction, dans le torrent circulatoire, de doses variant entre 10 et 15 mmg par 100 cc — (on a même observé des concentrations de 40 mmg par 100 cc sans troubles apparents) ne peut manquer de déterminer à ce niveau des modifications appréciables. Un contrôle étroit empêchera que ces modifications « normales » ne franchissent la limite, variable pour chaque individu, au-delà de laquelle les accidents sont à redouter. C'est pourquoi ces perturbations légères, à peu près constantes, demandent à être connues du praticien.

Les opinions divergent quant à la fréquence relative avec laquelle apparaissent les complications au cours du traitement sulfamidique : dans 50 % des cas pour Lockwood, dans 33 % des cas

pour Doukan, dans 6,5 % des cas pour Gennerich, dans 0,75 % des cas pour Palazzoli. Ainsi nous est-il impossible d'assigner aux accidents hématologiques la place qu'ils occupent dans l'ensemble des complications. Par contre, les auteurs sont unanimes à reconnaître que c'est dans la catégorie d'accidents qui nous occupe que la léthalité est la plus forte ; sur les 38 cas de mort rassemblés en 1940 par Duchatel, 19, soit 50 %, ont été consécutifs à des complications d'ordre hématologique. Sur nos 199 observations, nous trouvons également 38 cas mortels ; la léthalité est donc de 19 % pour l'ensemble des cas de complications sanguines que nous avons pu relever dans la littérature.

Nous avons classé ces 199 observations en 8 catégories. Les voici par ordre de fréquence d'apparition :

91 cas de cyanose, soit 45 % de l'ensemble des cas (y compris les observations de méthémoglobulinémie et sulhémoglobulinémie, avec ou sans phénomènes cyanotiques) ;

53 cas d'anémie, soit 26,5 % de l'ensemble des cas ;

39 cas d'agranulocytose, soit 20 % de l'ensemble des cas ;

7 cas de polyglobulie, soit 3,5 % de l'ensemble des cas ;

5 cas d'hyperleucocytose, soit 2,5 % de l'ensemble des cas ;

4 cas d'acidose, soit 2 % de l'ensemble des cas.

Classées cette fois par ordre de gravité, ces observations donnent :

agranulocytose : 10 morts soit environ 25 % des cas ;

anémie : 5 morts, soit environ 10 % des cas ;

cyanose : 1 mort, soit environ 1 % des cas.

*
* *

Cyanose. Assez fréquente, généralement passagère et sans danger, la cyanose est assez impressionnante bien que ne constituant souvent qu'un symptôme isolé ; en particulier elle peut ne pas s'accompagner de dyspnée. Le médecin a cependant le devoir de prévenir le malade et son entourage, d'abord pour éviter qu'ils ne s'alarment inutilement, ensuite, et surtout, pour qu'une surveillance active soit exercée. La cyanose peut en effet être le point de départ d'accidents plus graves nécessitant la suppression du médicament et une intervention thérapeutique énergique.

La cyanose est moins fréquente chez l'enfant que chez l'adulte. Elle débute dans les douze premières heures, en tout cas dans les trois premiers jours du traitement, par l'apparition d'une pâleur suivie d'une coloration marquée surtout au niveau des lèvres, du nez, des ongles. Les téguments sont livides ; la teinte bleue s'accroît et se généralise. On a pu noter des douleurs rétro-orbitaires, une impression de brouillard devant les yeux, des palpitations, de la dyspnée plus ou moins intense, de la tachycardie, un état de fatigue, une certaine élévation thermique. Atteignant son point culminant vers le cinquième jour, la cyanose a généralement tendance à décroître et à disparaître spontanément, malgré la persistance du traitement.

Du point de vue anatomo-pathologique, la cyanose consiste essentiellement en un trouble de l'hématose dû au fait que, transformée en un composé chimique stable, méthémoglobine ou sulfhémoglobine, l'hémoglobine ne peut plus fixer l'oxygène. Mais

les auteurs ne s'accordent pas toujours sur son mécanisme d'apparition. Gley l'a expliqué comme suit : On sait que le para-amino-benzène-sulfamide est un dérivé de l'aniline par fixation d'une fonction sulfamide en position para. L'aniline provoque de la méthémoglobinémie, et c'est pourquoi son usage a été abandonné. Dans l'organisme, le para-amino-benzène-sulfamide s'oxyde et donne l'hydroxylamine correspondante. Cette hydroxylamine se réduit en oxydant l'hémoglobine et donne la méthémoglobine. S'il y a des sulfures alcalins dans le sang, provenant soit de laxatifs absorbés par le malade, soit de fermentations intestinales qui dégagent de l'hydrogène sulfuré, l'hémoglobine, en se combinant avec ce dernier corps, donne la sulfhémoglobine. La cyanose est visible lorsque la méthémoglobinémie atteint 5 % ; elle est intense à 15 %, extrême à 25 % (chiffre maximum observé). Si elle reste inférieure à 5 %, seule l'analyse spectroscopique en décèle la présence.

Cette explication a été contestée par les auteurs qui ont pu observer des cas de cyanose apparue en l'absence de méthémoglobinémie et de sulfhémoglobinémie. Il s'agirait alors d'une simple diminution de la fonction oxydante de l'hémoglobine sans formation de corps stables. Pour Dubost et Durel cependant, ce ne peut être qu'une insuffisance de sensibilité de la méthode de dosage qui a permis cette interprétation erronée. Ayant recherché la méthémoglobine dans le sang humain examiné immédiatement après le prélèvement, et en appliquant une méthode sensible jusqu'à 5 %, ces auteurs ont pu apprécier la relation unissant cyanose et méthémoglobine, le rapport avec les autres incidents de la thé-

rapeutique, le rapport avec la réserve alcaline, le rapport surtout avec la capacité respiratoire, qui diminue nettement chez les malades cyanosés.

Doukan pense que plusieurs étiologies sont possibles pour la cyanose. Dans un premier temps, le dérivé organo-soufré joue un rôle de catalyseur par sa seule présence, et gêne l'hématose sans former de corps stable. Ce premier temps correspond à la diminution de la fonction oxydante de l'hémoglobine. Si le traitement est poursuivi, ou s'il existe des affinités chimiques accrues, on arrive à un second temps, au cours duquel des corps stables, méthémoglobine et sulfhémoglobine, sont formés.

Pour Bigler, la saturation oxygénée du sang artériel n'est pas assez abaissée pour amener la cyanose. Cet auteur incrimine la présence d'un pigment autre que la sulfhémoglobine ou la méthémoglobine.

Milian, proposant une hypothèse pathogénique toute différente, suppose que le sulfamide, en agissant sur le système nerveux végétatif, détermine une cyanose par vaso-dilatation veineuse paralytique, hypothèse qui semblerait confirmer l'heureuse influence de l'adrénaline administrée avec succès dans quelques cas de cyanose sulfamidique.

Sans signification dangereuse immédiate, la cyanose ne constitue pas une indication pour la cessation immédiate du traitement. Due à la méthémoglobinémie qu'elle précède toujours, elle sera combattue par l'administration de bleu de méthylène à la dose de 1 gramme par jour en plusieurs fois, ou en injection intra-veineuse ou intra-musculaire. Mais le bleu de méthylène demeure

sans action si la cyanose est due à la sulfhémoglobine. On a également préconisé l'ingestion renouvelée de 2 grammes d'adrénaline.

Tout récemment, Doughty a obtenu de bons résultats en traitant la cyanose sulfamidique par l'acide nicotinique.

Les mesures préventives qui s'imposent seront : la suppression de toute médication alcaline concomitante ou antérieure, en particulier les purgatifs salins, et de toute nourriture renfermant des produits soufrés : la lutte contre la constipation, un bon nettoyage intestinal préalable. On a également pensé que chez les malades présentant une affection s'accompagnant d'une diminution de l'oxygène artériel, diminution généralisée ou localisée (pneumonie, insuffisance cardiaque, plaie ou blessure, inflammation locale), la possibilité d'apparition de méthémoglobinémie pouvait peut-être constituer une menace d'aggravation pour la maladie pré-existante.

*
* *

2° *Anémie*. On ne doit pas oublier que la sulfamidothérapie, qui s'applique à des sujets souvent profondément atteints, ne saurait être rendue responsable d'accidents qui, souvent, seraient survenus à l'absence de cette médication. Faute d'examen hématologiques antérieurs à la mise en œuvre du traitement, il reste évidemment difficile de faire cette discrimination. L'analyse des observations nous incite à considérer comme nécessaires les recherches sanguines préalables à toute intervention thérapeutique : Bien des accidents seraient ainsi évités.

L'anémie sulfamidique est généralement de type hémolytique. Plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, elle existe chez 4 % des malades traités. Nous avons vu qu'elle constituait plus du quart de l'ensemble des accidents sanguins. Le plus souvent, elle revêt une forme bénigne, avec modification légère du nombre des globules rouges. Plus rarement d'évolution aiguë, elle apparaît alors précocement, de la 24^e à la 72^e heure du traitement ; son maximum d'intensité étant généralement atteint au 5^e jour. Cliniquement, elle se traduit par des oscillations thermiques, parfois un certain degré de cyanose, de pâleur des muqueuses, par un malaise, des céphalalgies et de la faiblesse, des sueurs profuses. Lorsqu'elle atteint un degré intense, elle s'accompagne de façon à peu près constante d'ictère et d'urobilinurie.

Au point de vue hématologique, on assiste, dans les cas bénins, à une chute d'environ 10 % du taux de l'hémoglobine, et à une petite diminution du compte leucocytaire. Ces premiers symptômes n'imposent pas la suppression du traitement, mais commandent des examens hématologiques renouvelés. Si l'anémie progresse, la sulfamidothérapie devra être immédiatement interrompue, et des transfusions sanguines seront pratiquées sans retard.

On a pu constater, dans les cas graves, une chute de l'hémoglobine qui atteint 30 ou 40 %, le compte leucocytaire s'élevant à 30.000 — 87.000. Kohn a décrit une anémie à 2.000.000 avec 27 % de polynucléaires, et 47.000 globules blancs.

Les observations de Harvey sont particulièrement intéressantes, parce qu'elles se complètent d'examen hématologiques pré-sulfamidothérapiques. Dans un premier cas concernant un homme de

34 ans atteint d'amygdalite à streptocoque, la formule sanguine avant tout traitement avait donné :

érythrocytes : 4.900.000, les dimensions et les formes étant normales ;

hémoglobine : 101 %.

leucocytes, 19.000, dont :

- 82 % de polymorphonucléaires adultes ;
- 3 % de neutrophiles jeunes ;
- 10 % de lymphocytes ;
- 5 % de monocytes.

Pendant les deux premiers jours du traitement, au cours desquels la concentration des sulfamides dans le sang était de 10 mmg par 100 cc, la leucocytose s'était fortement abaissée, mais il apparut de la prostration, des nausées et une cyanose légère. Au cinquième jour du traitement, la température s'éleva à 39°5. L'arrêt du traitement n'empêcha pas l'apparition, le lendemain, de céphalée, faiblesse, sueurs profuses, pâleur des muqueuses qui devinrent rapidement nettement ictériques. A ce moment, la formule sanguine était la suivante :

érythrocytes : 1.570.000,

hémoglobine : 30 %,

leucocytes, 87.000, dont :

- 1 % de myéloblastes ;
- 20 % de neutrophiles jeunes ;
- 53 % de polymorphonucléaires neutrophiles ;
- 2 % d'éosinophiles ;

14 % de lymphocytes ;

7 % de monocytes.

Trois transfusions de sang citraté, de 500 cc chacune, en 48 heures, amenèrent une amélioration rapide, avec régénérescence des globules rouges, apparition de nombreux réticulocytes et globules rouges nucléés. La leucocytose redevint normale, les formes jeunes en particulier furent nombreuses.

Dans un second cas, concernant une femme de 26 ans atteinte de phlegmon péri-amygdalien, la formule sanguine initiale a été : avant le traitement :

érythrocytes : 4.250.000,

hémoglobine : 70 %,

leucocytes : 40.000, dont

15 % de neutrophiles jeunes ;

70 % de polymorphonucléaires adultes ;

13 % de lymphocytes ;

2 % de monocytes, légère anisocytose.

Après 36 heures d'administration de sulfamides par voie sous-cutanée et par voie orale, la concentration du produit dans le sang était de 9 mmg, 8 par cc : mais une anémie hémolytique apparaît :

érythrocytes : 2.250.000,

hémoglobine : 39 %,

leucocytes : 30.000, dont

9 % de myélocytes ;

18 % de neutrophiles jeunes ;

65 % de polymorphonucléaires adultes ;
5 % de lymphocytes ;
3 % de monocytes,

quelques myéloblastes, de nombreux érythrocytes nucléés, de nombreuses plaquettes ; réticulocytose à 2 %.

Immédiatement avant la transfusion, l'hémoglobine s'est encore abaissée à 18 %, les érythrocytes à 2.000.000, l'index ictérique du sang est à 20, la bilirubine sanguine est à 2 mmg par 100 cc. A ce moment, la concentration sanguine des sulfamides est encore à 6 mmg 6 par 100 cc.

En 24 heures, on pratique deux transfusions de 500 cc de sang citraté chacune. L'hémoglobine remonte à 48 % ; les leucocytes s'abaissent à 14.200 avec de nombreuses cellules jeunes, et présence de globules rouges nucléés. Le compte réticulocytaire est à 3,6 %. Neuf jours plus tard, les érythrocytes sont à 2.580.000, les leucocytes à 8.900.

Enfin, dans une troisième observation concernant une fille de 10 mois traitée pour méningite à méningocoque, le taux hémoglobinique initial étant de 65 %, est descendu à 40 % pour remonter après transfusion à 70 % ; parallèlement, le compte érythrocytaire a passé du chiffre initial pré-sulfamidothérapie de 4.120.000 à 2.020.000, pour remonter à 3.690.000. La leucocytose a également varié de 14.400 avant le traitement à 32.400 pendant le traitement, et à 11.200 après suspension de celui-ci et transfusion.

Ces trois malades étaient indemnes de tout ictère avant le début de la médication. Ultérieurement une petite dose d'épreuve n'a

plus ramené chez ces malades de modifications sanguines, mais de simples nausées de réaction.

La pathogénie de ces accidents, qui ne paraissent liés ni à une surdose, ni à la nature du médicament, ni à une fragilité sanguine particulière, reste obscure. Nicolaidis attribue au noyau benzénique et à la formule chimique voisine de l'aniline des sulfamides cette action toxique élective sur les globules rouges et les organes hématopoiétiques. Il n'est pas rare en effet que les anémies intenses s'accompagnent d'ictère, et dans un cas on a même relevé l'existence d'une splénohépatomégalie, qui a disparu après cessation du traitement et transfusion, et qui semble bien signer la participation de tout le système hématopoiétique à la réaction toxique.

Le traitement consiste en la suppression immédiate de la cure sulfamidique, et en transfusions sanguines massives et renouvelées. Préventivement, on établira la formule sanguine avant le traitement, et on la surveillera pendant la première semaine. L'anémie, un taux d'hémoglobine inférieur à 30 % ; toute atteinte hépatique antérieure, constitueront des contre-indications formelles à la sulfamidothérapie.

*
* *

3° *Agranulocytose et leucopénie*. Cette complication paraît s'observer davantage chez les sujets jeunes, avec prédominance pour le sexe féminin. Son apparition est généralement tardive, du 8^e au 18^e jour du traitement. La valeur de ses signes prémonitoires est difficile à estimer. Le plus constant paraît être la brusque

poussée thermique ou, lorsque la fièvre est déjà présente, une forte élévation de celle-ci, avec prostration extrême. L'angine n'est pas constante. Lorsqu'elle existe, elle débute par des douleurs au niveau des amygdales. A l'angine rouge banale peut succéder l'angine à fausse membrane, évoluant vers des lésions ulcéro-nécrotiques. On a parfois observé un exanthème papulo-vésiculeux d'accompagnement. L'évolution fatale est à redouter dans près d'un quart des cas.

L'examen du sang révèle des perturbations graves, une tendance à la leucopénie, portant surtout sur les lymphocytes, avec ou sans neutropénie, les polynucléaires pouvant totalement disparaître. Dès que le compte leucocytaire s'abaisse à 5.000 et au-dessous, il y a lieu de multiplier les numérations, en particulier si le traitement doit être intensif et prolongé.

Nous avons relevé quelques chiffres extrêmes. Myrhe trouve 2.200 leucocytes dont 2 % de polynucléaires ; dans le cas de Borst, le taux des globules blancs s'était abaissé à 960, dont 20 % de polynucléaires neutrophiles. Dans le cas de Touraine, on relève le chiffre de 1.000 globules blancs, dont aucun polynucléaire. Gayus a dénombré 860 globules blancs dont 90 % de lymphocytes et disparition complète des polynucléaires. Le jeune malade de Model enfin avait un compte leucocytaire à 100, dont aucun polynucléaire neutrophile.

Myrhe a suivi dans un cas d'agranulocytose sulfamidique l'évolution du tableau sanguin, après cessation du traitement. Les polynucléaires à noyau segmenté, et à noyau compact, qui avaient complètement disparu de la moëlle sternale, y réapparurent en

nombre plus élevé que normalement, tandis que la formule d'Arneth du sang montrait encore une déviation à gauche. Il a noté en outre la présence d'un grand nombre d'hématies à pontuations basophiles semblables à celles du saturnisme : 3.200 par million d'hématies tout d'abord, 200 millions au bout de quatre semaines, 50 par million au bout de huit semaines.

On sait que tous les produits qui possèdent en commun un anneau benzène en liaison avec un groupe aminé sont susceptibles de provoquer l'agranulocytose. Mais cette action hémato-toxique se constate également avec le pyramidon et les dérivés bismuthiques. Les sulfamides ne sont donc pas spécifiquement responsables de cette perturbation sanguine. On se trouve certainement en présence d'une atteinte hématopoïétique profonde. L'aplasie myéloïde complète de la moëlle osseuse, constatée par Young quelques heures après la mort, en serait la preuve. Tout récemment, Janbon et ses collaborateurs, au cours d'une agranulocytose consécutive à un traitement intensif par la sulfamidopyridine, ont pu mettre en évidence une rétention tissulaire importante du produit dont l'élimination urinaire s'est poursuivie pendant 31 jours après la fin du traitement. La rétention s'est faite sous forme de molécule combinée. Elle a pu être mise en évidence par la recherche de la sulfamidopyridine dans la pulpe sternale : le premier dosage montrait une sulfamidomyélie à 140 mmg pour 1.000 ; c'est-à-dire un taux considérablement plus élevé que la sulfamidémie qui était à 25 mmg pour 1.000 et que la sulfamidorachie qui était à 15 mmg. pour 1.000 au même moment. Aussi Janbon pense-t-il pouvoir faire jouer au sulfamide retenu un rôle

inhibiteur sur la moëlle osseuse ; ainsi apparaîtrait l'agranulocytose. Le déblocage obtenu par deux injections de solution de rose bengale a été suivi de l'abaissement notable du taux de la sulfamidomyélie.

La première mesure à appliquer en cas d'agranulocytose est évidemment la cessation du traitement responsable. Les injections de sang, défibriné plutôt que citraté, les transfusions sanguines, les injections de pentnucléotides (susceptibles d'ailleurs d'amener des réactions violentes), les injections d'extraits hépatiques, peuvent venir à bout de cette redoutable complication. Le déblocage par injection de rose bengale paraît une mesure nouvelle intéressante.

4° *Polyglobulie*. Dans quelques cas, on a pu observer l'apparition d'une polyglobulie qui a été considérée comme réactionnelle, puisqu'elle ne saurait s'expliquer ni par une hyperfonction du système hématopoiétique, ni par une excitation au niveau des organes réservoirs des globules rouges, rate par exemple. Nicolaidis a relevé dans ses observations personnelles 7 cas de polyglobulie, dont rien ne lui a permis de préciser l'origine.

*
* *

5° *Acidose*. Des perturbations de la réserve alcaline du sang, dans le sens d'un abaissement, ont pu être observées au cours de la sulfamidothérapie. On a constaté de l'acidose lorsque de fortes doses ont été nécessaires, et que le traitement a dû être prolongé. Mais dans l'ensemble cette modification n'a pas donné lieu à des

complications sérieuses. Certains auteurs ont préconisé l'administration d'un alcalin, tel que le bicarbonate de soude, pour combattre une éventuelle acidose sulfamidique. Hartmann et ses collaborateurs proposent de donner toutes les quatre heures un à deux cc par kg de poids du corps d'une solution de lactate-Ringer à la place de bicarbonate de soude, car leurs recherches leur ont montré qu'il s'agissait plus d'un type d'alcalose déficitaire en CO^2 que d'un déficit alcalin du type acidose. Sur les quatre cas décrits dans la littérature, on compte une évolution mortelle.

*
**

6° *Hyperleucocytose, réaction leucémique.* Parfois il existe, au cours du traitement sulfamidique, une leucocytose intense avec des taux de 30.000 à 90.000 leucocytes. Mais cette hyperleucocytose ne constitue pas un symptôme isolé, et elle s'accompagne généralement d'autres phénomènes toxiques généraux. Dans ce cas le sérum devient lévogyre. On signale l'apparition de formes jeunes. Cette réaction paraît peu fréquente. Nicolaidis en signale deux cas ; pour Bigler, aucun accident sérieux ne serait survenu à la suite de ces réactions leucémoïdes.

*
**

Comme on le voit, les perturbations sanguines consécutives à l'administration des sulfamides peuvent être très variées, présenter un caractère d'extrême gravité, ou au contraire s'effacer spon-

tanément sans complications ; revêtir des formes cliniques fort éloignées les unes des autres.

Pourtant, malgré ce polymorphisme apparent, leur cause première reste une. Et ce sera l'objet des pages qui vont suivre que de tenter de dégager par quel mécanisme commun ces phénomènes toxiques, d'étiologie unique, apparaissent sous des tableaux si divers.

IV. — ESSAI D'INTERPRETATION PATHOGENIQUE

Malgré la diversité clinique de leurs manifestations, les accidents hématologiques de la sulfamidothérapie présentent certains traits communs qui ne peuvent manquer de frapper l'observateur. Mais pour avoir une vue d'ensemble exacte, il ne faut pas oublier que les complications sanguines ne constituent qu'un des aspects des accidents sulfamidiques. Chaque malade va réagir non seulement suivant sa sensibilité personnelle, mais encore suivant la moindre résistance de tel de ses appareils ou organes. Ainsi va-t-on assister à des accidents d'ordre cutané et muqueux, neuromusculaire, génito-urinaire, hépatobiliaire et digestif, articulaire, cardiovasculaire, etc... A côté de ces symptômes localisés, des réactions générales fébriles montrent bien que l'on a affaire à la participation de tout l'organisme qui, pour des raisons encore difficiles à élucider, réagit anormalement au médicament.

L'étude qui précède nous permet plusieurs constatations :

Les accidents ne paraissent dépendre ni de l'âge, ni du sexe du malade, ni de la nature de la maladie pour laquelle le traitement a été appliqué.

Ils ne paraissent pas davantage en relation avec la posologie, de fortes quantités de produit ayant été bien tolérées alors que de

faibles doses ont pu provoquer des complications graves. Mais il ne faut pas oublier que dans toute médication, la question de *l'élimination* a un rôle primordial. Il est bien évident qu'avec des émonctoires fonctionnellement déficients, les sulfamides risquent de s'accumuler dans l'organisme. Nous avons vu précisément que la condition essentielle à l'activité de cette thérapeutique consistait en l'obtention d'une concentration sulfamidique sanguine assez élevée, les doses étant calculées une fois pour toutes d'après cette notion. Il serait souhaitable que la détermination de ce taux sanguin soit effectuée pour chaque sujet à intervalles suffisamment rapprochés, afin que ne soit pas franchi le seuil au-delà duquel les accidents sont à redouter. Cependant, dans certains cas où cette détermination a été faite, les complications ont pu surgir en présence d'un taux normal. Si *l'accumulation* des sulfamides, probablement par insuffisance de l'élimination, peut parfois expliquer certaines apparitions de phénomènes toxiques, il est donc impossible de conclure à la *constance* de ce facteur pathogénique.

Il nous paraît donc nécessaire d'envisager, pour l'ensemble des complications sulfamidiques, deux séries de phénomènes, les uns *d'ordre toxique*, les autres relevant d'une *intolérance* médicamenteuse, analogue à celle que l'on observe avec les composés mercuriels, bismuthiques, arsenicaux, etc...

a) *Complications d'ordre toxique*. Lorsque les doses ont dû être importantes, ou administrées de façon prolongée, il est bien évident que le taux humoral du produit va se trouver élevé. Les accidents toxiques s'expliquent alors aisément. Le produit n'arrive

plus à s'éliminer au rythme de son administration, et il y a accumulation. La preuve en est donnée par l'observation, dans certains cas, d'une élimination urinaire se prolongeant pendant des semaines après cessation du traitement.

Lorsqu'au contraire les doses ont été moyennes ou faibles, il faut alors admettre qu'en présence d'une insuffisance rénale ou hépatique, les émonctoires n'ont pu assurer une élimination proportionnelle même aux petites quantités reçues. L'accumulation est cette fois due non pas aux fortes doses introduites dans l'organisme, mais à leur rétention. Ceci expliquerait que la dose toxique paraisse si profondément varier d'un individu à l'autre : en réalité, la dose ingérée ne signifie rien : ce qui importe beaucoup plus, c'est la quantité de produit circulant, quantité qui est fonction de l'intégrité des appareils d'élimination.

Mais alors on pourrait croire que tout accident toxique sera évité dès l'instant où d'une part on aura fixé le taux sanguin optimum, actif mais non nocif, pour les diverses préparations sulfamidiques ; où, d'autre part, pour un sujet donné, on aura déterminé la sulfamidémie et la sulfamidurie correspondant aux doses reçues.

Cette conception schématique ne cadre naturellement pas avec la réalité des faits. En effet, un taux sanguin élevé est toléré par un individu, alors qu'une concentration beaucoup plus faible s'accompagne déjà chez un autre d'accidents menaçants. Ensuite, pour un malade donné, il est à craindre que le seuil de toxicité ne varie suivant les conditions de vie, l'alimentation, l'évolution de l'affection en cours, les complications intercurrentes. Il reste cepen-

dant indéniable que la détermination systématique, renouvelée, de la concentration sanguine et urinaire du produit, ne manquerait pas d'éviter bien des accidents imprévisibles, dont seule l'expérience a montré la possibilité d'apparition.

b) *Complications relevant de l'intolérance.* Nous avons dit que des doses faibles pouvaient provoquer, chez des malades dont les fonctions d'élimination paraissaient intactes, des accidents plus ou moins graves, qu'il est impossible d'attribuer à l'intoxication, et d'expliquer autrement que par l'intolérance au médicament. Cet état d'hypersensibilité précipite chez le sujet intolérant des symptômes allergiques, avec manifestations identiques à celles qu'on observe chez l'individu normal ayant reçu une dose toxique.

Le problème du mécanisme de cette intolérance dépasse de beaucoup le cadre de notre travail. Rappelons simplement que cette intolérance, en sulfamidothérapie comme ailleurs, peut revêtir deux formes bien distinctes. Ou bien le sujet réagit anormalement à toute administration du produit, même à dose faible, et à tout moment. Une fois obtenue la guérison des accidents, il est possible, dans certains cas, de réveiller chez le malade cette réaction d'intolérance, dont les manifestations peuvent varier aussi bien dans leur intensité que dans leurs formes. Il s'agit alors d'une intolérance naturelle, probablement innée, sûrement permanente.

Dans d'autres cas, au contraire, les phénomènes n'apparaissent que tardivement, par exemple au cours d'un second traitement, le premier ayant été parfaitement toléré. On peut alors parler d'intolérance acquise, qu'elle soit définitive ou temporaire ; il est pro-

bable que le malade a été sensibilisé par la première administration, et est en état d'anaphylaxie.

Quant au mécanisme intime d'apparition de ces phénomènes d'intolérance, il reste encore très discuté, que l'on attribue le premier rôle au système nerveux végétatif ou à la glande hépatique. En ce qui concerne les complications hématologiques, ces deux hypothèses semblent également acceptables. L'altération du système vago-sympathique expliquerait l'apparition de troubles vasomoteurs et de stase, pouvant à leur tour être rendus responsables des perturbations hématologiques, telles peut-être la cyanose. L'insuffisance hépatique pourrait être mise en relation avec les anémies et les agranulocytoses, qui répondent généralement bien à l'administration d'extraits de foie.

*
* *

Ainsi, que les accidents soient imputables à l'intoxication ou à l'intolérance, le produit ne reste pas seul en cause, son comportement étant surtout régi par un facteur individuel, *le terrain et ses réactions*. Ce facteur étant connu, les sulfamides, armes de précision, demandent à être maniés avec habileté, afin que leur précieuse action thérapeutique soit développée au maximum.

V. — CONCLUSIONS

I. Récemment introduits en chimiothérapie antibactérienne, les sulfamides voient leur champ d'action s'accroître chaque jour.

II. Ces préparations extrêmement actives ont parfois été la cause de complications plus ou moins graves, dont les plus importantes, en fréquence et en gravité, paraissent être les accidents hématologiques.

III. Les accidents hématologiques de la sulfamidothérapie peuvent revêtir les formes suivantes : la *cyanose*, qui rétrocede spontanément ; l'*anémie hémolytique*, parfois mortelle, mais qui le plus souvent répond bien aux transfusions sanguines ; l'*agranulocytose*, de pronostic sombre ; enfin l'*hyperleucocytose*, la *polyglobulie*, et l'*acidose*, plus rarement observées.

IV. L'apparition de ces accidents hématologiques ne semble liée ni à l'âge du malade, ni à l'affection en cours, ni même dans une certaine mesure à l'importance des doses reçues. C'est pourquoi il nous paraît justifié de distinguer :

a) les *accidents toxiques*, dus à l'accumulation du médicament

dans l'organisme, par suite de l'intensité et de la durée du traitement, ou de l'insuffisance de l'élimination ;

b) *les accidents d'intolérance*, une dose modérée provoquant chez le sujet sensibilisé les mêmes phénomènes que ceux provoqués par les doses toxiques chez le sujet normal.

V. La détermination systématique du taux de concentration des sulfamides dans le sang et l'urine permettra de fixer pour chaque malade les meilleures conditions d'application d'un traitement qui, par ailleurs, n'offre que des avantages.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

GILBERT GIDEL

VU :

Le président de thèse,

TANON.

VU :

Le Doyen,

BAUDOIN.

VI. — RENSEIGNEMENTS BIBLIOGRAPHIQUES

- ALPERT G. R. ; FORBES R. P. — *Granulocytopenia and hyperleucocytosis following sulfanilamide therapy.* J. Ped. XII : 605-609, 1938.
- ANTOPOL W. ; APPLEBAUM I. ; GOLDMAN L. — *Two cases of acute hemolytic anemia with auto-agglutination following sulfanilamide therapy.* J. A. M. A. CXIII : 488-489, 1939.
- ARCHER H. E. ; DISCOMBE G. — *Sulphaemoglobinemia ; its cause and prevention, with special reference to treatment with sulphanilamide.* Lancet II : 432-435, 1937.
- ARMAND-DELILLE P. F. — *Chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoques. Observation d'un cas traité avec succès chez un enfant.* Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LIII : 1246-1250, 1937.
- BARBELLION P. ; NICOLAIDIS G. — *Action des sulfamides sur l'organisme et notamment sur le sang.* Rev. gén. clin. thérap. LII : 657-660, 1938.
- BENARD H. ; MERKLEN F. P. ; PEQUIGNOT H. — *Septicémie pneumococcique mortelle avec iridochoroidite métastatique, endocardite tricuspидienne latente et méningite terminale ; essai de traitement par l'a-para-aminophénylsulfamido-pyridine à très fortes doses, déglobulination massive consécutive.* Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LV : 336-339, 1939.
- BENSLEY E. H. ; WILEN B. — *Metahemoglobinaemia and sulphaemoglobinemia due to sulphanilamide.* Canad. Med. Ass. J. XLI : 62-64, 1939.
- BERG S. ; HOLTZMAN M. — *Fatal granulocytopenia following sulfanilamide therapy.* J. A. M. A. CX : 370-371, 1938.
- BIGLER J. A. ; CLIFTON W. M. — *Leukocyte response to sulfanilamide therapy.* J. A. M. A. CX : 343-349, 1938.
- BIGLER J. A. ; HARALAMBIE J. Q. — *Sulfanilamide and related compounds ; review of literature.* Am. J. Dis. Child. LVII : 1110-1167, 1939.

- BIGLER J. A. ; WERNER M. — *Cyanosis from use of sulfanilamide*. Am. J. Dis. Child. LVII : 1338-1342, 1939.
- BINGOLD. — *Problème de la sulfhémoglobinémie*. Med. Klin. XXXVI : 158-161, 1940.
- BORST J. G. G. — *Death from agranulocytosis after treatment with pron-tosil flavum*. Lancet I : 1519-1520, 1937.
- CAMPBELL D. ; MORGAN T. N. — *Cyanosis caused by sulphonamide compounds*. Lancet II : 123-127, 1939.
- CLEAVE T. L. — *Agranulocytosis due to sulphonamide*. J. Roy. Nav. M. Serv. XXV : 278, 1938.
- CORR P. ; ROOT R. N. — *Death from granulocytopenia after sulfanilamide therapy*. J. A. M. A. CXII : 1939-1940, 1939.
- COXON R. V. ; FORBES J. R. — *Agranulocytic angina following administration of M. and B. 693*. Lancet II : 1412-1413, 1938.
- CULBREATH P. H. — *Fatal case of agranulocytosis following sulfanilamide therapy*. J. South Carolina M. A. XXXIV : 307-309, 1938.
- CUTLER I. L. ; CRANE E. J. — *Agranulocytosis caused by sulfanilamide ; report of recovered case*. New Engl. J. Med. CCXXI : 231-233, 1939.
- DISCOMBE G. — *Sulphaemoglobinaemia following sulphanilamide treatment*. Lancet I : 626-627, 1937.
- DOIGOPOL V. B. ; HOBART H. M. — *Granulocytopenia in sulfapyridine therapy*. J. A. M. A. CXIII : 1012-1017, 1939.
- DORING. — *Apparition d'anémie secondaire au traitement par sulfonamide*. Med. Klin. XXXVI : 355, 1940.
- DOUGHTY. — *Cyanose par sulfamide supprimée par l'acide nicotinique*. J. A. M. A. CXIV : 756-757, 1940.
- DOUKAN G. — *Résultats et accidents de 55 traitements par les dérivés organo-soufrés*. Bull. Soc. franç. derm. XLV : 352-364, 1938.
- DOUKAN G. — *A propos de la chimiothérapie de la blennorrhagie ; traitement chez la femme par les dérivés organo-soufrés ; étude générale des accidents*. Bull. Méd. LII : 237-244, 1938.
- DUBOST P. ; DUREL P. — *Pathogénie de la cyanose observée au cours de la chimiothérapie antibactérienne par les dérivés organiques du soufre*. Ann. de Méd. XLVI : 56-78, 1939.
- DUCHATEL J. — *Considérations sur les accidents de la sulfamidothérapie*. Thèse de Paris, 1940.

- FERNET P. ; DUREL P. ; DUBOST P. ; PELLERAT J. — *Sur la pathogénie de la cyanose déterminée par les antibactériens dérivés organiques du soufre*. Bull. Soc. fran. Derm. XLV : 1709-1715, 1938.
- FIESSINGER. — *Aleucie hémorragique des sulfamidés*. J. des Prat. LV : 473, 1941.
- FOX. — *Signification de l'oxydation de la sulfanilamide au cours du traitement*. Am. J. Med. Sc. CXCIX : 487-495, 1940.
- FROST L. D. B. — *Sulphaemoglobinaemia following antistreptococcal chemotherapy*. Lancet I : 510, 1937.
- GARVIN C. — *Complications consécutives à l'administration de sulfanilamide*. J. A. M. A. CXIII : 288-291, 1939.
- GAYUS J. L. ; GREEN-ARMYTAGE V. B. ; BAKER J. K. — *Un cas d'agranulocytose puerpérale consécutif à un traitement par la sulfanilamide*. Brit. Med. J. n° 4015 : 560-561, 1939.
- GEIGER J C. — *Sulfanilamide poisoning characterized by dyspnea and loss of consciousness*. Calif. West Med. XLVII : 407-408, 1937.
- GERMAIN A. ; GAUTRON G. ; MORAND P. — *A propos de la cyanose observée au cours de la sulfamidothérapie*. Soc. Méd. Hôp. 24 novembre 1939.
- GINSBERG A. M. ; BRAMS J. B. — *Acute hemolytic anemia following treatment with sulfanilamide*. J. Missouri M. A. XXXV : 174, 1938.
- GREENTHAL R. M. — *Acute hemolytic anemia developing during streptococcal sepsis ; report of case in which sulfanilamide was given after anemia had developed*. J. Ped. XII : 517-521, 1938.
- GUNTHER G. W. — *Zur Kenntnis des toxisch bedingten protrahierten Kollaps*. Ztschr. klin. Med. CXXXV : 247-257, 1938.
- HARVEY A. M. ; JANEWAY C. A. — *Development of acute hemolytic anemia during administration of sulfanilamide*. J. A. M. A. CIX : 12-16, 1937.
- HAVEMANN. — *Dosage de la sulfhémoglobine dans le sang par le colorimètre à lumière électrique*. Klin. Woch. XX : 543-545, 1941.
- JANBON M. ; BIGONNET J. ; RABEJAC J. (Mlle). — *Angine agranulocytaire à évolution suraiguë au cours d'une urétrite gonococcique traitée par un sulfamide*. Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier, 31 mars 1939.
- JANBON M. ; CHAPTAL J. ; LAZERGUES P. ; BOSC R. — *A propos d'un cas d'agranulocytose sulfamidique. Etude de la rétention tissulaire de la sulfamidopyridine*. Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier, 6 juin 1941.

- JANET J. — *Les sulfamides, leurs indications, leurs dangers*. J. Méd. Chir. Prat. CIX : 617-627, 1938.
- JENNINGS G. H. ; SOUTHWELL-SANDER G. — *Anaemia and agranulocytosis during sulphanilamide therapy*. Lancet II : 898-901, 1937.
- JOHNSTON E. D. — *Granulocytopenia following sulfamid compounds administration*. Lancet II : 1044-1047, 1938.
- KING F. H. ; LESLIE A. — *Oxygen saturation of arterial blood in cyanosis from sulfanilamide*. J. A. M. A. CX : 2069, 1938.
- KOHN S. E. — *Acute hemolytic anemia during treatment with sulfanilamide*. J. A. M. A. CIX : 1005-1006, 1937.
- KOLETSKY S. — *Fatal hemolytic anemia following administration of sulfanilamide*. J. A. M. A. CXIII : 291-294, 1939.
- LINDEBOOM. — *Agranulocytose par emploi de sulfapyridine*. Nederl. Tijdschr. Geneesk. LXXXV : 4716, 1941.
- LOCKWOOD J. S. ; COBURN A. F. ; STOKINGER H. E. — *Studies on the mechanism of the action of sulfanilamide ; the bearing of the character of the lesion on the effectiveness of the drug*. J. A. M. A. CXI : 2259-2264, 1938.
- MACHELLA ; HIGGINS. — *Effets de la sulfanilamide, du néo-prontosil et de la sulfapyridine sur la numération globulaire du rat blanc*. Am. J. Med. Sc. CXCIX : 157-162, 1940.
- MARTIN R. ; DELAUNAY A. — *Incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organique ; du soufre (1162 F, 1399 F, etc...)*. Ann. Méd. Chir. III : 105-116, 1938.
- MENDES DE LEON C. — *Agranulocytose due au prontosil*. Nederl. Tijdschr. Geneesk. LXXXIII : 2467-2471, 1939.
- MINVILLE J. C. ; ARCHINARD J. — *Skin eruptions in patients receiving sulfanilamide*. J. A. M. A. CIX : 1008, 1937.
- MULL J. W. ; SMITH J. T. — *Effect of sulfanilamide on oxygen capacity of blood*. J. A. M. A. CX : 439-440, 1938.
- MYRHE H. — *Agranulocytose consécutive à l'usage de la sulfamide*. Acta Med. Scand. XCIV : 614-620, 1939.
- NICOLAIDIS J. — *Les sulfamides. Leur action sur le sang*. Thèse de Paris, 1938.
- OTTENBERG R. ; FOX jr C. L. — *Explanation for cyanosis of suphanilamide therapy*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. XXXVIII : 479-481, 1938.
- PATON J. P. J. ; EATON J. C. — *Sulphaemoglobinaemia and methaemoglobi-*

- naemia following administration of paminobenzene sulphonamide. Lancet I : 1159-1162, 1937.
- PEARSON H. E. S. — *Fatal agranulocytosis after sulphanilamide treatment.* Brit. Med. J. I : 1031-1032, 1939.
- PETSCH E. — *Sulphämoglobinämie nach Prontosil.* Zentralbl. Gyn. LXIII : 1076-1079, 1939.
- POIRIER-CONTANSAIS A. — *Contribution à l'étude du phénomène de blocage au cours des traitements sulfamidés.* Thèse Montpellier, 1941-1942.
- PRINGLE ; DECKERAY ; MITCHELL. — *Agranulocytose consécutive à la sulfapyridine-thérapie.* Brit. Med. J. I : 212-213, 1940.
- RAVID ; CHESNER. — *Un cas mortel d'anémie hémolytique et d'urémie néphrétique consécutif à l'administration de sulfapyridine.* Am. J. Med. Sc. CXIX : 380-384, 1940.
- ROSENBLUM P. et A. H. — *Severe hemolytic anemia due to sulfanilamide ; report of case.* Arch. Ped. LV : 511-512, 1938.
- ROSENTHAL N. ; VOGEL P. — *Granulocytopenia caused by sulfapyridine in children.* J. A. M. A. CXIII : 584-587, 1939.
- SAILER S. — *Subacute bacterial endocarditis treated with sulphanilamide resulting in granulocytopenia and death.* Am. J. Clin. Path. IX : 269-278, 1939.
- SCHREUS ; GAHLEN. — *Formation de méthémoglobine par sulfones.* Klin. Woch. XIX : 1040, 1940.
- SCHWARTZ W. F. ; GARVIN C. F. ; KOLETSKY S. — *Fatal granulocytopenia from sulfanilamide.* J. A. M. A. CX : 368-370, 1938.
- SCHWARTZ, KALLNER. — *Cyanose par composés sulfoamidés.* Acta Med. Scand. CIV : 309-313, 1940.
- SHECKET A. ; PRICE A. E. — *Fatal granulocytopenia following administration of sulfanilamide.* J. A. M. A. CXII : 823-828, 1939.
- SHULLENBERGER W. A. — *Agranulocytosis following treatment of bacterial infections with sulfapyridine ; case report with review of literature.* J. Ind. Med. A. XXXII : 415-417, 1939.
- SOULIE P. ; MORET M. — *Cyanose intense au cours d'un traitement par le di-(p-acétylaminophényl) sulfone.* Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LIV : 444-446, 1938.
- TAUB J. ; LEFKOWITZ L. — *Agranulocytosis due to sulfanilamide.* New-York State J. Med XXXIX : 1659-1661, 1939.

- TOURAINÉ A. ; DUREL P. ; BAUDOIN A. — *Agranulocytose après para-amino-phényl-sulfamide au cours d'un traitement anti-blennorragique.* Bull. Soc. franç. Derm. XLIV : 2072-2077, 1937.
- TOURAINÉ A. ; BOUR H. — *Étiologie générale des agranulocytoses.* Bull. Soc. franç. Derm. XLV : 323-338, 1938.
- TZANCK A. ; ARNOUS J. ; PAILLAS J. P. — *Agranulocytose mortelle après administration de p-amino-benzène-sulfamidopyridine (693) à doses modérées.* Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. LV : 576-580, 1939.
- WATSON ; SPINK ; EVARTS. — *Action de la sulfanilamide et sulfapyridine sur le métabolisme de l'hémoglobine et sur la fonction hépatique.* Arch. Int. Med. LXV : 825-846, 1940.
- WOLFF L. K. — *L'action du sulfanilamide « in vitro » et « in vivo ».* Bruxelles Méd. XVIII : 1056-1513, 1938.
- WOOD jr W. B. — *Anemia during sulfanilamide therapy.* J. A. M. A. CXI : 1916-1919, 1938.
- WOOD H. — *Fatality from acute hemolytic anemia which developed during administration of sulfanilamide.* South Med. J. XXXI : 646-648, 1938.
- YOUNG C. J. — *Agranulocytosis and para-amino-benzène-sulphonamides.* Brit. Med. J. II : 105-106, 1937.
- YVONNEAU. — *Mécanisme d'action des organo-soufrés.* Thèse de Paris, 1940.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction	12
II. Historique	15
III. Etude clinique des complications hématologiques de la sulfamidothérapie	22
IV. Essai d'interprétation pathogénique	38
V. Conclusions	43
VI. Renseignements bibliographiques	45

